Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Pharmakologische Untersuchung eines neuen Expectorans auf Guajakolbasis

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Rudolf Bütikofer
von Kernenried (Bern)

Buchdruckerei W. Friedli, Aarbergergasse 42, Bern
1941

Auf Antrag der Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 5. März 1941

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
sig. Prof. Dr. Bluntschli

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Das neue Expectorans, das ich von Herrn Prof. Bürgi zur Untersuchung erhielt, stellt ein neues Industrie-Produkt dar, das aus patentrechtlichen Gründen in seiner chemischen Konstitution zur Zeit noch nicht bezeichnet werden kann. Für unsere Zwecke genügt die Angabe der Firma, dass es sich um ein komplex gebundenes Guajacolderivat handelt. Dieses Expectorans, das ausserdem noch durch verschiedene Zusätze in seiner pharmacodynamischen Wirkung verstärkt werden soll, wurde von mir nach folgenden Richtungen hin untersucht:

1. wurde geprüft, ob aus der komplexen Verbindung das Guajacol frei wird,
2. wurde die expectorierende Wirkung röntgenologisch festzustellen versucht,
3. wurde seine Toxizität bestimmt, und zwar sowohl die allgemeine wie auch die lokale Toxizität für die Magenschleimhaut und
4. wurde die Wirkung des Guajacolderivates auf die Normaltemperatur festgestellt.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0072

Meine Resultate waren:

1. Versuche über die Toxizität des Guajacols

Das Präparat, das wir in den Protokollen unter der Firmabezeichnung G 375 angeben werden, wurde Ratten mit der Magensonde verabreicht, und zwar verrieben mit Gummitraganth. In den angewandten Dosen von 0,9 gr bis zu 2 gr pro Kilogramm Körpergewicht erwies sich das Präparat als *nicht toxisch,* hingegen konnten wir in der Magenschleimhaut starke Hyperämien und zuweilen auch Aetzungen feststellen. Nur bei einer Ratte, die 1,5 gr pro kg per os erhielt, war die Schleimhaut normal, während das Kontrolltier mit der gleichen Dosis einging und die Magenschleimhaut verätzt war.

Im allgemeinen siehe Protokolle:

Ratte	Gewicht	Dosis pro kg Körpergewicht	Total	Sektionsbefund des Magens
1	230 gr	0,9 gr	210 mgr	Hyperaemie, Aetzungen
1a	200 gr	0,9 gr	180 mgr	Hyperaemie
2	240 gr	1 gr	240 mgr	Hyperaemie, starke Verätzungen
2a	270 gr	1 gr	270 mgr	Hyperaemie, Aetzungen
3	140 gr	1,5 gr	210 mgr	Hyperaemie, Aetzungen. War am Morgen nach der Eingabe tot.
3a	200 gr	1,5 gr	300 mgr	Schleimhaut normal
4	150 gr	0,7 gr	110 mgr	Hyperaemie
4a	190 gr	0,7 gr	130 mgr	Hyperaemie
5	250 gr	1,7 gr	430 mgr	Hyperaemie, Aetzungen

Ratte	Gewicht	Dosis pro kg Körpergewicht	Total	Sektionsbefund des Magens
5a	160 gr	1,7 gr	270 mgr	Hyperaemie, Aetzungen
6	220 gr	1,8 gr	400 mgr	Hyperaemie, Aetzungen
6a	190 gr	1,8 gr	340 mgr	Starke Hyperaemie, Aetzungen
7	150 gr	2 gr	300 mgr	Starke Hyperaemie, Aetzungen

Zusammenfassend können wir die Resultate der Versuchsreihe 1 folgendermassen schildern:

Das Präparat G 375 ist allgemein weniger toxisch als das Guajacol, hingegen hat es, wie dieses, eine lokalätzende Wirkung.

2. Versuche über die Abspaltung des Guajacols im Organismus

Wie Gordonoff und Janett, Gordonoff und Wyss, Schröder und Vollmer, Knapp, Knapp und Suter bewiesen haben, ist bei der Verwendung der verschiedenen Guajacolderivate nur das Guajacol wirksam, und Verbindungen, wie u. a. auch das Kalium sulfoguajacolicum, aus welchem das Guajacol im Organismus nicht frei werden kann, sind nach dieser Richtung hin wirkungslos. Wir haben aus dem Grunde, bevor wir die expectorierende Wirkung des Guajacols nachzuweisen suchten, das Präparat G 375 auf seine Abspaltbarkeit im Organismus geprüft. Dazu verwendeten wir die von Gordonoff und Janett angegebene Methode: Wird eine Guajacolverbindung in den Organismus eingeführt, aus der Guajacol frei werden kann, so lässt sich innerhalb kurzer Zeit im Wasserdampfdestillat der Lunge dasselbe mittels der Diazoreaktion nachweisen. Auch die Expirationsluft enthält Guajacol, wie Schröder und Vollmer nachweisen konnten.

Wir verabreichten Kaninchen das Präparat G 375 mit Gummitraganth vermischt mit der Magensonde, töteten die Kaninchen durch Nackenschlag nach 1—2 Stunden, unterwarfen die rasch herausge-

schnittene und zerstückelte Lunge einer Wasserdampfdestillation und konnten im Destillat mitels der Diazoreaktion das Vorhandensein eines phenolhaltigen Körpers feststellen.

Versuch 1

Gewicht des Kaninchens: 1,860 kg.

Dosierung des Präparates: 1,5 gr pro kg Körpergewicht

Total: 2,79 gr.

Lungendestillation 1 Stunde nach der Eingabe.

Probe auf Guajacol *schwach positiv.*

Versuch 2

Gewicht des Kaninchens: 1,720 kg.

Dosierung des Präparates: 1,5 gr pro kg Körpergewicht

Total: 2,58 gr.

Lungendestillation 1 Stunde 15 Minuten nach der Eingabe.

Probe auf Guajacol *schwach positiv.*

Versuch 3

Gewicht des Kaninchens: 1,650 kg.

Dosierung des Präparates: 1,5 gr pro kg Körpergewicht

Total: 2,48 gr.

Lungendestillation 2 Stunden nach Eingabe.

Probe auf Guajacol *positiv.*

Zusammenfassung

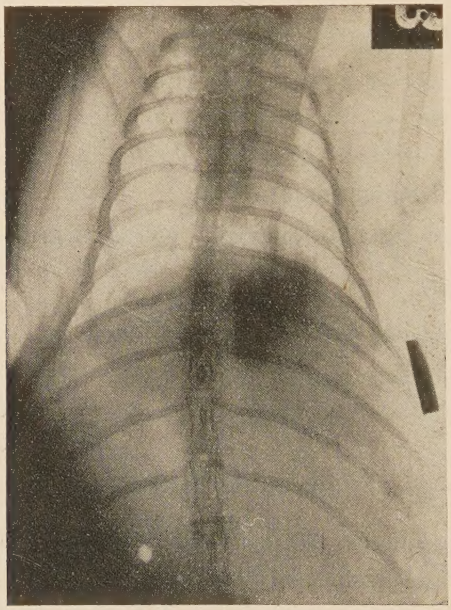
Es ist uns gelungen festzustellen, dass nach Verabreichung des Präparates G 375 nach einer bis spätestens zwei Stunden Guajacol in der Lunge nachgewiesen werden kann, d. h. dass das Guajacol aus der komplexen Verbindung im Organismus frei wird.

3. Versuche über die expectorierende Wirkung des Präparates G 375

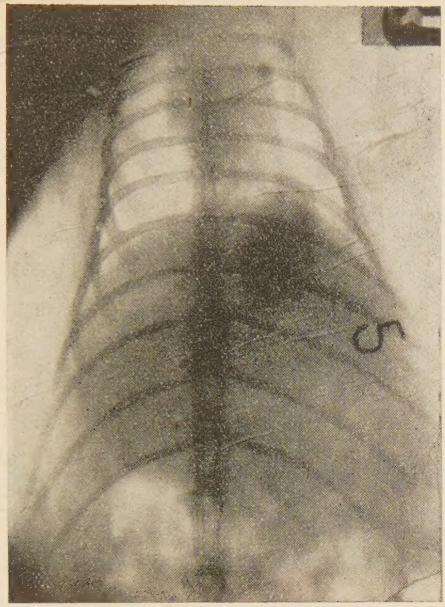
Zu diesem Zwecke wurde die von Gordonoff angegebene röntgenologische Methode benutzt. Den Kaninchen wird durch die freigelegte Trachea 1 ccm Lipiodol tief in die Bronchien eingeführt. Nach der röntgenologisch festgestellten Ausbreitung des Lipiodolschattens in der Lunge, wurde das Präparat G 375 in Ringerlösung gelöst subcutan injiciert. Durch Röntgenaufnahmen in verschiedenen Zeitabständen konnte man die Verschiebung des Infiltrates feststellen.
(Siehe Seiten 7—11).

Zusammenfassung

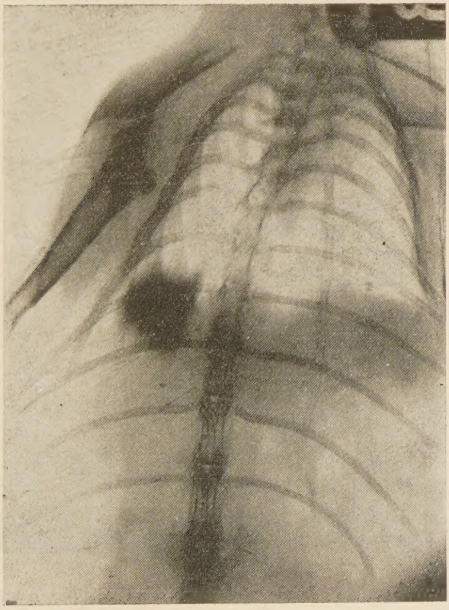
Durch diese Versuche, von welchen wir nur einige wiedergeben, ergibt sich, dass das Präparat G 375 expectorierend wirkt, und zwar steht sowohl die im Sinne von Gordonoff beschriebene sekretomotorische Wirkung fest, wie auch eine deutliche Sekretolyse.



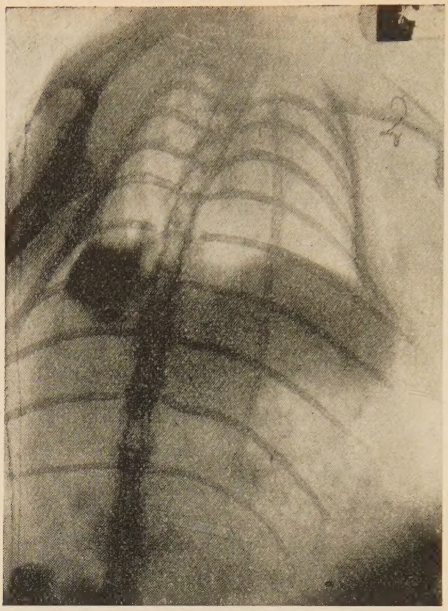
Aufnahme nach intrabronchialer Gabe von 1 ccm Lipidol.



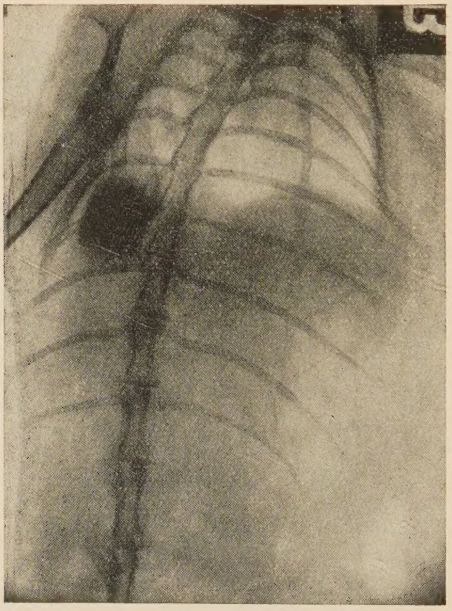
Aufnahme 2 Stunden nach subcutanter Injektion von 0,5 gr „G. 375"/kg Körpergewicht. Man kann eine Verschiebung des Lipiodols um mindestens eine Intercostalraumbreite gegen die Trachea hin feststellen.



Aufnahme nach intrabronchialer Gabe von 1 ccm Lipiodol.



Aufnahme 1 Stunde nach subcutan. Injektion von 0,5 gr „G375„/kg Körpergewicht. Der Lipiodolschatten hat sich bereits ½ Intercostalraumbreite Tracheawärts verschoben.



Aufnahme 2 Stunden nach subcutan. Injekton von 0,5 gr „G 375"/kg Körpergewicht. Das Lipiodol wird expectoriert.

4. Versuche über die Beeinflussung der Temperatur durch das Präparat G 375

Nach den Angaben der herstellenden Firma soll das Präparat G 375 temperaturherabsetzend wirken. Wir haben zur Kontrolle dieser Angabe einige Versuche am Kaninchen ausgeführt. Die Temperatur wurde vor und nach der peroralen Verabreichung des Präparates rectal gemessen, und zwar wurde das Thermometer nach den Angaben von Freund stets gleich tief eingeführt. Das Kaninchen wurde zu dem Zwecke nicht gefesselt. Wir konnten tatsächlich, wie aus den beiliegeden Protokollen zu ersehen ist, eine geringe temperaturherabsetzende Wirkung feststellen.

Kaninchen 1

Gewicht: 3,325 kg.

Das Tier bekam 0,1 gr G 375 pro kg Gewicht.

Total 0,33 gr.

Zeit	Temperatur	
1435	39,7	Eingabe von 0,1 gr G 375 pro kg.
1505	39,7	
1535	39,7	
1605	39,7	
1635	39,4	
1705	39,7	
1735	40,0	

Kaninchen 2

Gewicht: 1,820 kg.

Das Tier bekam 0,2 gr G 375 pro kg Gewicht.

Total 0,36 gr.

Zeit	Temperatur	
1440	39,4	Eingabe von 0,2 gr G 375 pro kg.
1510	39,1	
1540	39,3	
1610	39,3	
1640	39,4	
1710	39,5	
1740	39,6	

Kaninchen 3

Gewicht: 3,460 kg.

Das Tier bekam 0,5 gr G 375 pro kg Gewicht.

Total 1,73 gr.

Zeit	Temperatur	
1450	39,7	Eingabe von 0,5 gr G 375 pro kg.
1520	39,4	
1550	39,6	
1620	39,5	
1650	39,5	
1720	39,2	
1750	39,3	

Resultat: Mit zunehmender Dosis von „G 375" ist eine geringe Temperatursenkung festzustellen.

Zusammenfassung

1. Ich wurde beauftragt eine komplexe Guajacolverbindung, die Bestandteil eines herzustellenden Expectorans sein soll, auf ihre pharmacodynamische Wirkung zu prüfen. In Versuchen an Ratten wurde festgestellt, dass das Präparat allgemein wenig toxisch ist, dass es aber die Magenschleimhaut hyperaemisiert und auch leicht ätzt. Die Versuche wurden an Ratten durchgeführt, die 24 Stunden vor den Versuchen weder zu fressen noch zu trinken erhielten, deren Magen also leer war. Daraus erklärt sich auch die Aetzwirkung des Präparates zum Teil.

2. In Versuchen an Kaninchen, denen das Präparat per os verabreicht wurde, konnte der Beweis erbracht werden, dass das Guajacol aus der komplexen Verbindung frei wird und sich im Lungendestillat nachweisen lässt.

3. Röntgenologisch konnten wir nachweisen, dass die Guajacolverbindung eine gute expectorierende Wirkung hat, im Sinne des Steigerns der Sekretomotorik, wie auch der Sekretolyse, wie es von Gordonoff und Janett auch für das Guajacol bewiesen wurde.

4. Wir konnten am normalen Kaninchen auch eine geringe temperaturherabsetzende Wirkung feststellen.

Literaturangaben

Gordonoff: Ergebnisse der Physiologie, Bd. 40, 1938.

Gordonoff & Janett: Zeitschrift f. ges. exp. Medizin, Bd. 83, S. 567, 1932

Knapp: Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharmacie, 1911.

Knapp & Suter: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv, Bd. 50.

Schröder & Vollmer: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv, Bd. 168.